

Kuidas diagnoosida ja ennetada rauapuudust imikutel?

Neve Vendt^{1,2}, Heli Grünberg^{1,3} –

¹TÜ lastekliinik, ²TÜ Kliinikumi anesthesioloogia ja intensiivravi kliinik, ³TÜ Kliinikumi lastekliinik

Võttesõnad: ferritiin, hemoglobiin, rauapuudus

Rauapuudusaneemia on kõige sagedasem toitumisega seotud haigus kogu maailmas. Rauapuudusaneemia suurendab lastel kognitiivse ja motoorse arengu mahajäämuse tekke riski või põhjustab sagedasemaid haigestumisi infektsioonidesse. Seepärast on lastel vajalik rauapuudust ennetada ja peatada arenemine aneemiaks. Rauapuudust saab vältida, järgides toitmissoovitusi (nn esmane rauapuuduse ennetamine). Teisene rauapuuduse ennetamine on 9–12 kuu vanuste imikute sõeltestimine, määrates seerumi ferritiini ja hemoglobiini kontsentratsiooni, erütrotsüütide keskmise mahu (MCV) ning võimaluse korral seerumis lahustuvate transferriini retseptorite kontsentratsiooni (sTfR). Rauapuuduse diagnoosimisel tuleb kasutada referentsväärtuseid, mis sobivad just sellele vanuserühmale.

Rauapuuduse korral on organismis häiritud erinevate kudede (veri, aju ja lihased) normaalne füsioloogiline töö. Rauapuudus võib olla iseseisev või koos aneemiaga esinev haigus.

Imikutel ja väikelastel on rauapuuduse kõige sagedasem põhjus kiire kasvuperioodi

vajadusi mittekattev rauahulk või halb bio-saadavus toidus (1). Nii lühi- kui ka kaugtulemusi võrreldes on uuringud näidanud, et 6–24 kuu vanuses on rauapuudusaneemia ning isegi rauapuudus ilma aneemiata kognitiivse, motoorse, sotsioemotsionaalse ja neurofüsioloogilise arengu mahajäämuse riskiteguriks (2). Lisaks põhjustab rauapuudus häireid erinevates elundisüsteemides, pärssib rakulist immuunsust ning suurendab infektsioonhaigustesse haigestumise riski (3). Seepärast on rauapuuduse ennetamine imikutel ja väikelastel väga oluline ning soovitatav diagnoosida juba enne aneemia väljakujunemist.

Erinevates riikides on rauapuuduse levimus väga erinev, ulatudes 2–22%-ni arenenud riikides ja kuni 45%-ni arengumaades (4). Heaoluriikides on rauapuudusaneemia levimus väike (0–3%), kuid arengumaades jällegi väga suur (30–51%) (4). Eestis oli 9–12 kuu vanustel imikutel rauapuudus 23%-l ning aneemia kaasnes 9%-l lastest (5). Seega on Eestil veel arenguruumi arenenud riikide tasemele jõudmiseks. Rauapuudusaneemia on lastel enamasti profülaktika abil välditav. Seepärast on esmatasandi arstidele vajalikud juhised, kuidas ennetada imikute rauapuudust ja rauapuudusaneemiat.

Rauapuuduse üheks riskiteguriks on väike rauadepoo. Väike rauadepoo on mitmikel, enneaegsetel vastsündinutel, väikese sünnikaaluga vastsündinutel ning ajalistel alla 3000 g sünnimassiga vastsündinutel (5). Teiseks riskiteguriks on raua suurenenud vajadus väikelastel (peamiselt vanuses 6 kuni

24 kuud) ning suure kaaluibega lastel teisel elupoolaastal. Peamiseks toitumisega seotud rauapuuduse põhjuseks on kas raua vähesus toidus või raua vähese bioaadavusega toit. Imikul võib tekkida rauapuudus juhul, kui lehmapii on imiku põhiliseks toiduks ja parima heemiraua allikat – tailiha – saab imik teisel elupoolaastal vähe (3).

Rauapuudus kujuneb kolmes faasis. Esimene etapp on prelatentne rauapuudus, mille korral väheneb raua hulk depoodes ning laboratoorsetest analüüsides peegeldab muutust seerumi ferritiini kontsentratsiooni vähenemine. Teine faas on latentne ehk funktsionaalne rauapuudus. Selle käigus väheneb transportraua hulk ning kujuneb rauapuuduslik erütropoees, mis väljendub seerumis lahustuvate transferriini retseptorite (sTfR) hulga ja seerumi transferriini saturatsiooni (Tf-Sat) vähenemises. Viimane – rauapuudusaneemia – kujuneb hemoglobiini (Hb) vähenenud sünteesist ning seda väljendab Hb-hulga langus veres (6).

Hematoloogilisi parameetreid mõjutavad vanus, sugu, toitumisharjumused, keskkonnategurid. Seetõttu peaksid igas riigis olema kõikide mõõdetavate väärtuste kohta soo- ja vanuserühmade kaupa nii oma riigi- kui ka laborisisesed referentsväärtused (7–9).

KUIDAS DIAGNOOSIDA RAUAPUUDUST IMIKUL?

Maailma Terviseorganisatsioon on seniini soovitanud rauapuudusaneemia diagnostilisteks laboratoorseteks kriteeriumi-

teks vähenenud Hb-kontsentratsiooni (7). Rauapuuduse diagnoosimiseks on kasutusel veel vähenenud erütrotsüüdi keskmine maht (MCV), seerumi ferritiini sisaldus, Tf-Sat, suurenenud sTfR kontsentratsioon, retikulotsüütide Hb ja tsinkprotoporfürüini sisaldus (10). Senini ei ole jõutud kindlale kokkuleppele imikute rauapuuduse ja rauapuudusaneemia diagnoosimise kriteeriumites. Kuldne standard on rauahulga määramine luuüdis, mida on invasiivsuse tõttu harva kasutatud täiskasvanutel ning mis on veelgi raskemini kasutatav lastel (8).

Eestis saab 9–12 kuu vanustel lastel rauapuudust ja aneemiat diagnoosida meie oma rahvastikul välja arvatud diagnostiliste kriteeriumite alusel (11, 12). Rauapuuduse diagnoosimisel on parimateks laboratoorseteks testideks seerumi ferritiini ja sTfR kontsentratsioon (nii IDeA® meetodil, Orion Diagnostica, Espoo, Soome, kui ka Tina-quant® meetodil, Roche diagnostics GmbH, Mannheim, Saksamaa) ning MCV, mille tundlikkused ja spetsiifilisused on võrreldavad. Hemoglobiini kontsentratsioon on rauapuuduse diagnoosimiseks madala tundlikkusega, muutudes alles rauapuuduse viimases staadiumis (12). Täpsemad diagnostilised väärtused ja referentsvahemikud sellele vanuserühmale on esitatud tabelis. Seerumi ferritiin näitab rauavarude hulka ning on väga hea tundlikkuse ja spetsiifilisusega rauapuuduse diagnoosimisel neil lastel, kellel ei ole vereanalüüsi võtmise ajal infektsiooni või

Tabel. Rauapuuduse diagnostilised väärtused ning referentsvahemikud (5. ja 95. protsentiil (P_5 ja P_{95})) koos 95% usaldusintervalliga (CI, *confidence interval*; sulgudes) hemoglobiini (Hb), erütrotsüütide keskmise mahu (MCV), seerumi ferritiini (10) ja seerumis lahustuvate transferriini retseptorite kontsentratsiooni (sTfR) kohta (11) kahel erineval meetodil 9–12 kuu vanustele imikutele Eestis

Test	Diagnostiline väärtus	Referentsvahemik	
		P_5 (CI)	P_{95} (CI)
Hb (g/l)	107	101 (99–103)	128 (127–130)
Ferritiin (µg/l)	10	5 (3–7)	55 (50–60)
MCV (fl)	71	68 (65–71)	80 (79–82)
IDeA® sTfR-IT (mg/l)	2,4	1,5 (1,4–1,6)	2,7 (2,5–2,9)*
Tina-quant® sTfR (mg/l)	7,4	4,1 (3,2–4,5)	7,8 (7,5–8,4)*

* Referentsvahemik imikutel, kelle seerumi ferritiin oli > 10 µg/l.

põletikulisi haiguseid. Ferritiin on aktiivse faasi valk ja selle sisaldus võib olla suurenenud vaatamata rauapuudusele. MCV on samuti hea tundlikkuse ja spetsiifilisusega, kuid MCV väike väärtus võib olla tingitud vereloomehäiretest, mis on põhjustatud infektsioonist, vaatamata piisavale rauavarule. Siin aitab sTfR kontsentratsiooni määramine, mis näitab just selle raua hulka, mis on vereloomeks kättesaadav (13). Kuid ka sTfR määramise meetoditel on oma puudus: nad on standardimata ja seega ei saa ühe meetodi väärtuseid üle kanda teistele meetoditele (11).

KUIDAS ENNETADA IMIKUTEL RAUAPUUDUST?

Rauapuudusaneemia ennetusel on kaks komponenti: a) esmane ennetamine on toitumissoovituste järgimine; b) teisene ennetus on imikute ja väikelaste sõeltestimine ajal, mil ajalistel lastel ilmneb rauapuudusaneemia kõige sagedamini.

a) Rauapuuduse ennetusprogrammist lähtuvad toitumissoovitused imikutele:

- ainult rinnapiim esimesed 4 kuni 6 elukuud, või kui rinnapiima ei jätku, kasutada ainult imikute piimasegusid;
- hiljemalt 6. kuust lisada menüüsse lisatoit;
- loomsed toidud (loomaliha, sealih, kana) lisada menüüsse soovitatavalt 6 kuu vanuselt, kuid hiljemalt 7kuuselt;
- alates teisest elupoolaastast lisada ka rinnapiima saavate laste menüüsse rauaga rikastatud imiku piimasegud

(nn jätkupiimasegud) või imikutele mõeldud teraviljapudrud;

- vältida lehmapiima kasutamist joogina enne teist eluaastat; enneaegsetele ja madala sünnikaaluga imikutele on vajalik anda lisarauda juba esimestest elukuudest;
 - imikutele sünnikaaluga alla 3000 g soovitada lisatoitu 4 kuu vanusest ning rauarikkad toidud lisada menüüsse enne 7. kuud.
- b) Rauapuuduse sõeltestimiseks on vajalik võtta eespool kirjeldatud analüüsideks veeniverd
- tervetel ajalistel imikutel 9–12 kuu vanuselt ja teise eluaasta lõpus (18.–24. elukuul) sõltuvalt esimesest vereanalüüsi vastusest ning lapse toitumisharjumustest;
 - enneaegsetel, väikese sünnikaaluga imikutel ning toitumissoovitusi mittejärgivate vanemate lastel juba teise elupoolaasta alguses.

KOKKUVÕTE

Toitumissoovitusi järgides ja imikuid sõeltestides on rauapuudus ennetatav haigus. Rauapuuduse diagnoosimiseks on parimad meetodid seerumi ferritiini, sTfR kontsentratsiooni või MCV määramine. Ainult Hb määramine ei sobi rauapuuduse sõeltestimiseks, sest ta on madala tundlikkusega ning meie eesmärgiks on ennetada rauapuuduse kujunemist aneemiaks.

neve.vendt@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Akman M, Cebeci D, Okur V, et al. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr* 2004;93(10):1391–6.
2. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol* 2006;13(3):158–65.
3. Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997;76(6):549–53; discussion 553–4.
4. Vendt N. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in infants aged 9 to 12 months in Estonia. Academic dissertation. Tartu: Tartu University Press; 2008.
5. Vendt N, Grünberg H, Leedo S, et al. Prevalence and causes of iron deficiency anemias in infants aged 9 to 12 months in Estonia. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(12):947–52.
6. Tomberg K, Topmann M, Grünberg H. Rauapuudusaneemia – milline test on parim? *Eesti Arst* 2001;80(8):335–40.
7. JWHO, CDCPTC. Assessing the iron status of populations: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2004.

8. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, et al. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr* 2002;132(12):3680–6.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). How to define reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. 2nd ed. Wayne, PA: NCCLS; 2000.
10. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):319–32.
11. Vendt N, Talvik T, Leedo S, et al. The reference limits and cut-off value for serum soluble transferrin receptors for diagnosing iron deficiency in infants [Internet]. *Int J Lab Hematol* 2008; [cited 2008 Nov 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371055>
12. Vendt N, Talvik T, Kool P, et al. Reference and cut-off values for serum ferritin, mean cell volume, and hemoglobin to diagnose iron deficiency in infants aged 9 to 12 months. *Medicina (Kaunas)* 2007;43(9):698–702.
13. Suominen P, Virtanen A, Lehtonen-Veromaa M, et al. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor in children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem* 2001;47(5):935–7.

SUMMARY

How to diagnose and prevent iron deficiency in infants?

The prevalence of iron deficiency (ID) in infants aged 9–12 months was 23% and 9% had also anaemia in Estonia. ID increases the risk for impaired cognitive and motor development in infants. Therefore, it is important to prevent ID and its development into anaemia. Primary prevention of ID consists in provision of recommendations for infant feeding (breastfeeding or infant formula feeding up to 4–6 months, supplementary food at 6 months, meat at 7 months, cow's milk after 1 year). Secondary prevention consists in screening infants at the age of 9–12 months: measurement of serum ferritin and

haemoglobin concentration and mean red cell volume (MCV) and concentration of serum soluble transferrin receptors (sTfR). The best cut-off values for diagnosing ID and the reference values (5th and 95th centiles) for ferritin are < 10.9 µg/L (4–55), for MCV < 71 fl (68–80), for sTfR > 2.4 mg/L (1.5–2.7) in the IDeA® and 7.4 mg/L (4.1–7.8) Tina-quant® method and for haemoglobin < 107 g/L (101–128) in infants aged 9–12 months. For diagnosis of ID, haemoglobin test had lower sensitivity compared to other tests. Therefore, measurement of only haemoglobin is not recommended.